

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-153625

(43)Date of publication of application : 01.07.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/34
A61K 35/78
// C07D307/84

(21)Application number : 01-292463

(71)Applicant : TSUMURA & CO

(22)Date of filing : 13.11.1989

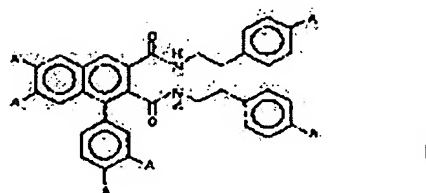
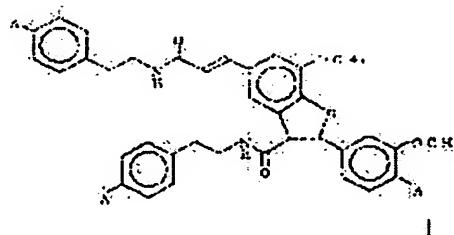
(72)Inventor : SAKAKIBARA IWAO
YANAGISAWA TOSHIHIKO
ABE TOMOKO
MIHASHI HIROSHI

(54) ANTIALLERGIC AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an antiallergic agent useful for remedy of allergic disease such as bronchial asthma or pollinosis having 5-lipoxygenase-inhibiting action and Schultz-Dale reaction-suppressing action containing specific lignans as active ingredients.

CONSTITUTION: Lignans expressed by formula I or formula II (A is OH or acetoxy) are contained in the aimed agent as active ingredients. An extracted solution of said compound is obtained by extraction of Cannabis Semen using a solvent selected from water, methanol, ethanol, acetone, ethyl acetate and methyl ethyl ketone in heating at from 0°C to a temperature below boiling point of used solvent or extraction with ultrasonic wave at from 0°C to room temperature. Said extracted solution is suspended in water and fractionation- extracted using a low polar solvent, then a water-soluble part is fractionation- extracted with ethyl acetate, n-butanol or methyl ethyl ketone, thus a resultant extracted solution is subjected to column chromatography or high-performance liquid chromatography in several times and an eluate is taken out, then fraction of the eluate is recrystallized or pulverized to afford the aimed agent.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-153625

⑤ Int. Cl.⁵
A 61 K 31/34
35/78
// C 07 D 307/84

識別記号
A B F
D

庁内整理番号
7252-4C
8412-4C
6737-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)7月1日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全9頁)

⑭ 発明の名称 抗アレルギー剤

⑰ 特 願 平1-292463

⑱ 出 願 平1(1989)11月13日

⑲ 発 明 者	榊 原 巖	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586	株式会社ツムラ内
⑲ 発 明 者	柳 澤 利彦	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586	株式会社ツムラ内
⑲ 発 明 者	阿 部 朋子	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586	株式会社ツムラ内
⑲ 発 明 者	三 橋 博	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586	株式会社ツムラ内
⑲ 出 願 人	株式会社ツムラ	東京都中央区日本橋3丁目4番10号	

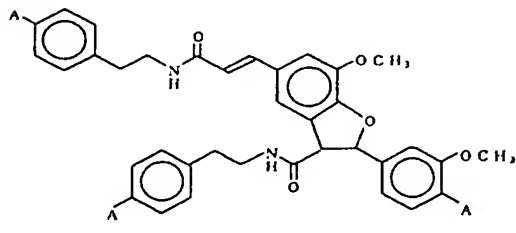
明 細 書

1. 発明の名称

抗アレルギー剤

2. 特許請求の範囲

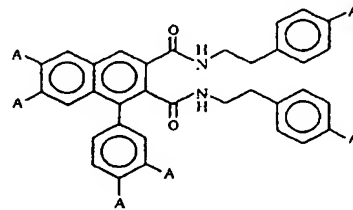
(1) 下記式 I



(ただし A は水酸基またはアセトキシ基を示す。)

で表されるリグナン類を有効成分とする抗アレルギー剤。

(2) 下記式 II



(ただし A は前述と同様。)

で表されるリグナン類を有効成分とする抗アレルギー剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、5-リボキシゲナーゼ阻害作用およびシュルツ-デール(Schultz-dale)反応抑制作用を有し、抗アレルギー剤等の医薬として有用なリグナン類に関するものである。

[従来の技術および課題]

近年、我が国の公害問題や環境変化に伴い、気管支喘息や花粉症等のアレルギー性疾患の患者が

増加し、大きな社会問題になっている。

5-リボキシゲナーゼはアラキドン酸の5位を酸化する酵素で、その阻害剤は抗アレルギー作用や抗炎症作用等に関係しているとされている。

一方、シュルツ・デール反応とは、生体内の抗原抗体反応の際に遊離されるケミカルメディエーターが関与して、気管支収縮を起こすものであり、本反応を抑制する薬剤は、抗アレルギー作用が期待できる。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者等は、アレルギー性疾患の治療に有効な5-リボキシゲナーゼ阻害作用およびSchultz-dale反応抑制作用を有する化合物を求め、鋭意研究を重ねた結果、下記式Ⅰおよび下記式Ⅱで表されるリグナン類が5-リボキシゲナーゼ阻害作用およびSchultz-dale反応抑制作用を有することを見だし、本発明を完成させるに至った。

すなわち本発明は以下に示すごとくである。

以下、式Ⅰおよび式Ⅱで表される化合物をまとめて式の化合物という。

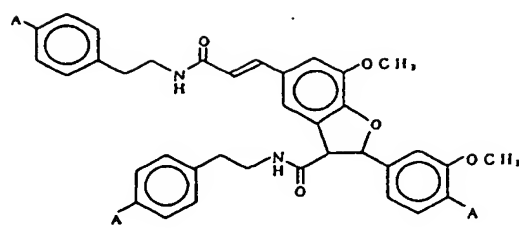
式の化合物は例えば下記のようにして得ることができる。

麻子仁[Cannabis sativa L.の乾燥種子]を水、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチル、メチルエチルケトンから選ばれる一種またはそれ以上の混合溶媒を用いて0℃から使用する溶媒の沸点以下の温度に加熱して抽出するか、あるいは0℃から室温で超音波抽出して抽出液を得る。

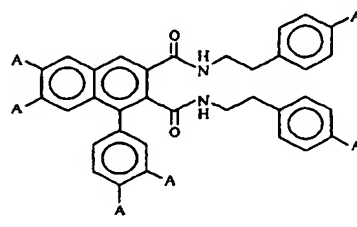
この抽出液を水に懸濁し、低極性溶媒を用いて分配抽出を行い、低極性夾雑物を除去した残りの水可溶部を、酢酸エチル、n-ブタノール、メチルエチルケトンから選ばれる一種またはそれ以上の混合溶媒を用いて分配抽出をし抽出液を得る。

抽出液を、そのまましくは乾燥してカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィーに1回または数回付し、溶出液を分取して画分を得る。この際、溶出溶媒として水、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢

下記式Ⅰ



(ただしAは水酸基またはアセトキシ基を示す。)で表されるリグナン類または下記式Ⅱ



(ただしAは前述と同様。)

で表されるリグナン類を有効成分とする抗アレルギー剤。

酸エチル、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、エーテル、石油エーテル、n-ヘキサン等の単独または混合溶媒を使用することができる。

このようにして得た画分を再結晶、または粉末化することにより式の化合物を得ることができる。

また式の化合物の中は、前述のようにして得た化合物をアセチル化することによっても得ることができる。

低極性溶媒としてはベンゼン、クロロホルム、エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサン等が挙げられる。

カラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィーの吸着剤の例としてはシリカゲル、ODS-シリカゲル、ポラスポリマーゲルなどが挙げられる。

再結晶または粉末化する時は水、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、クロロホルム、エーテル、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の単独またはそれ以上の混合溶媒を使用する。

アセチル化は、一般的なアセチル化剤を使用することができ、例えばピリジン中、無水酢酸で反応を行えばよい。

次に式の化合物の製造の具体例を示す。

具体例1

麻子仁10kgを水-エタノール(1:1)8ℓで3時間加熱還流抽出を3回行った。得られた抽出液を合わせ、溶媒を減圧下に留去し、乾燥エキスを3.44kgを得た。本エキスを水20ℓに懸濁し、クロロホルム20ℓで3回分配抽出した。残りの水層をn-ブタノール20ℓで4回分配抽出し、n-ブタノールエキスを得た。n-ブタノールエキスを溶媒を減圧下に留去し、乾燥エキスを239.1gを得た。本乾燥エキスを水3ℓに懸濁し、ポーラスポリマーゲル(ダイアイオンHP-20、2ℓ、三菱化成社製)カラムクロマトグラフィーに付し、水40ℓ、メタノール50ℓで順次溶出した。メタノール溶出部は、溶媒を減圧下に留去し、乾燥エキスを171.7gを得た。

本エキスをシリカゲル(Kieselgel 60、70-230

メッシュ、メルク社製)を使用したカラムクロマトグラフィー(10cmφ×46cm)に付し、クロロホルム-メタノールの混合溶媒で溶出した。

クロロホルム-メタノール(5:1)で溶出したフラクションを中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CIGカラム、22mmφ×30cm、草野科学社製)に付し、ベンゼン-アセトン(1:1)の混合溶媒で溶出したフラクションをクロロホルム-メタノール(1:1)の混合溶媒で再結晶し、無色微細針状物質460mgを得た。

この無色微細針状物質の理化学的性質は下記のごとくであり、式1のAが水酸基で表される化合物、すなわち文献[S.Sakamura et al., Agric. Biol. Chem., 45(11), 2593(1981)]記載のグロスアミド(Grossamide)の理化学的性質に一致した。

融点:13.3~13.5℃

FAB-MS m/z:625(M+H)⁺

赤外線吸収スペクトル ν_{max}:cm⁻¹:

3296, 1656, 1614, 1600,
1514

紫外線吸収スペクトル λ_{max}:nm (log ε):

289(4.28), 305(4.31),
322(4.35)

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in Acetone-d₆):

2.74(1H, ddd, J = 6.7, 1.4 Hz),
2.79(2H, t, J = 7 Hz),
2.87(1H, dt, J = 6.1 Hz),
3.40(1H, ddt, J = 6.7, 1.4 Hz),
3.55(2H, dt, J = 6.7 Hz),
3.71(1H, m), 3.81(3H, s),
3.84(3H, s),
4.19(1H, d, J = 8.5 Hz),
6.03(1H, d, J = 8.5 Hz),
6.44(1H, br s),
6.48(1H, d, J = 1.6 Hz),
6.77(2H, d, J = 8.5 Hz),
6.81(2H, d, J = 8.5 Hz),
6.84(2H, br), 6.99(1H, br s),
7.0(1H, br),

7.07(2H, d, J = 8.5 Hz),

7.08(2H, d, J = 8.5 Hz),

7.40(1H, br),

7.41(1H, d, J = 1.6 Hz),

7.47(1H, br)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in Acetone-d₆):

34.7(t), 35.5(t), 41.5(t),
42.1(t), 56.3(q), 56.4(q),
57.8(d), 89.0(d), 110.6(d),
111.3(d), 115.9(d),
116.1(d)×2, 116.9(d)×2,
118.9(d), 119.2(d),
119.9(d), 129.2(s),
129.6(s), 130.5(d)×2,
130.6(d)×2, 130.6(s),
130.9(s), 132.6(s),
141.4(d), 148.5(s),
150.6(s), 156.7(s),
156.8(s), 167.5(s),

170.4(s)

具体例2

具体例1で得た化合物100mgを乾燥ピリジン10mlに溶解し、無水酢酸5mlを加え室温で12時間攪拌した後、反応液を氷水中に放置し、酢酸エチル100mlで分配抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、クロロホルム-シクロヘキサン(1:1)の混合溶媒で再結晶し、無色針状物質115mgを得た。

この無色針状物質の理化学的性質は以下に示すごとくであり、式IのAがアセトキシ基で表される化合物、すなわち文献[S. Sakamura et al., Agric. Biol. Chem., 45(11), 2593(1981)]記載のトリアセチルグロスアミド(Triacetyl grossamide)と一致した。

融点: 204 ~ 205℃

FAB-MS m/z : 751 (M+H)⁺赤外線吸収スペクトル ν : cm^{-1} :

1762, 1650, 1618, 1534,
1512, 1222

7.01(2H, d, J = 8 Hz),
7.12(2H, d, J = 8 Hz),
7.20(2H, d, J = 8 Hz),
7.47(1H, d, J = 15.5 Hz)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃):

20.5(q), 21.0(q) × 2, 34.6(t),
35.0(t), 40.7(t), 40.8(t),
55.9(q), 56.1(q), 57.8(d),
87.9(d), 109.7(d), 112.3(d),
116.7(d), 117.6(d),
118.7(d), 121.7(d) × 2,
121.7(d) × 2, 122.9(d),
129.4(s), 129.6(d) × 2,
129.7(d) × 2, 136.0(s),
136.5(s), 139.1(s),
139.6(s), 140.4(d),
144.7(s), 149.2(s),
149.2(s), 149.8(s),
151.2(s) × 2, 166.0(s).

紫外線吸収スペクトル λ: nm (log ε):

305(4.30), 321(4.34)

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

2.26(3H, s), 2.29(3H, s),
2.30(3H, s),
2.81(2H, dt, J = 7.14 Hz),
2.85(2H, t, J = 7 Hz),
3.49(2H, dt, J = 7.14 Hz),
3.57(2H, dt, J = 7.14 Hz),
3.77(3H, s), 3.89(3H, s),
4.04(1H, d, J = 6.7 Hz),
5.97(1H, br),
6.03(1H, d, J = 6.7 Hz),
6.13(1H, d, J = 15.5 Hz),
6.17(1H, br), 6.80(1H, s),
6.89(1H, br d, J = 8 Hz),
6.94(1H, s), 6.98(1H, m),
6.98(1H, d, J = 8 Hz),
6.98(2H, d, J = 8 Hz),

169.0(s), 169.6(s).

170.1(s) × 2

具体例3

具体例1のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいてクロロホルム-メタノール(1:1)で溶出したフラクションを分取高速液体クロマトグラフィー[YMC R-354(ODS), 50mmφ × 50cm, 山村化学社製]に付し、水-メタノール(1:1)の混合溶媒で溶出したフラクションをメタノールで粉末化し、白色粉末状物質740mgを得た。

この白色粉末状物質は、下記に示す理化学的性質により、式IIのAが水酸基で表される化合物、すなわち6,7-ジヒドロキシ-4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N',N'-ビス-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,3-ナフタレンジカルボキサミド(6,7-Dihydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-N',N'-bis-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2,3-naphthalene dicarboxamide)であると決定された。

FD-MS m/z : 595 (M+H)⁺

赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

3 3 6 8, 1 6 1 6, 1 5 8 0, 1 5 1 6

紫外線吸収スペクトル λ $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$):

2 5 7 (4.79)

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in DMSO- d_6):2.29 (2 H, t, $J = 7$ Hz),2.72 (2 H, t, $J = 7$ Hz),3.06 (2 H, br t, $J = 7$ Hz),3.40 (2 H, br t, $J = 7$ Hz),6.58 (1 H, dd, $J = 2.8$ Hz),6.65 (2 H, d, $J = 8$ Hz),6.69 (2 H, d, $J = 8$ Hz),6.72 (1 H, d, $J = 2$ Hz),6.80 (1 H, d, $J = 8$ Hz),

6.86 (1 H, s),

6.87 (2 H, d, $J = 8$ Hz),7.03 (2 H, d, $J = 8$ Hz),

7.17 (1 H, s), 7.29 (1 H, br),

7.68 (1 H, br), 7.73 (1 H, br s)

 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in DMSO- d_6):

33.4 (t), 33.9 (t), 40.4 (t),

40.7 (t), 108.7 (d), 109.8 (d),

114.6 (d), 114.8 (d) $\times 4$,

117.7 (d), 121.1 (d),

124.4 (d), 127.4 (s),

128.3 (s), 128.6 (s),

128.6 (d) $\times 2$, 128.8 (d) $\times 2$,

128.9 (s), 129.3 (s),

129.4 (s), 130.6 (s),

134.8 (s), 144.1 (s) $\times 2$,

147.1 (s), 147.5 (s),

155.1 (s), 155.2 (s),

167.5 (s), 168.3 (s)

具体例 4

具体例 3 で得た化合物 920 mg を乾燥ピリジン 10 ml に溶解し、無水酢酸 5 ml を加えて室温で 12 時間攪拌した後、反応液を氷水中に放置し、酢酸エチル 100 ml で分配抽出した。酢酸エチル

層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し酢酸エチル-クロロホルム(1:1)で再精製し無色針状物質 1.18 g を得た。

この無色針状物質の理化学的性質は以下に示すごとくであり、式 II の A がアセトキシ基で表される化合物、すなわち 6,7-ジアセトキシ-4-(3,4-ジアセトキシフェニル)-N',N'-ビス-[2-(4-アセトキシフェニル)エチル]-2,3-ナフタレンジカルボキサミド(6,7-Diacetoxy-4-(3,4-diacetoxyphenyl)-N',N'-bis-[2-(4-acetoxyphenyl)ethyl]-2,3-naphthalene dicarboxamide)の構造であると決定した。

融点: 204 ~ 207 °C

FD-MS m/z : 847 ($M + H$)⁺赤外線吸収スペクトル ν cm^{-1} :

1 7 6 8, 1 6 4 0, 1 5 4 8, 1 1 9 8

紫外線吸収スペクトル λ $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$):

2 4 4 (4.60), 2 9 5 (3.80)

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.24 (3 H, s), 2.26 (3 H, s),

2.27 (3 H, s), 2.29 (3 H, s),

2.31 (3 H, s), 2.33 (3 H, s),

2.42 (2 H, dt, $J = 7.1, 4$ Hz),2.90 (2 H, t, $J = 8$ Hz),3.26 (2 H, ddt, $J = 7.7, 1.4$ Hz),3.62 (2 H, dd, $J = 7.7$ Hz),

6.20 (1 H, br s),

6.94 (2 H, d, $J = 8$ Hz),7.00 (2 H, d, $J = 8$ Hz),7.10 (2 H, d, $J = 8$ Hz),7.12 (1 H, dd, $J = 2.8$ Hz),7.14 (1 H, d, $J = 2$ Hz),

7.18 (1 H, br),

7.25 (3 H, d, $J = 8$ Hz),

7.34 (1 H, s), 7.64 (1 H, s),

7.86 (1 H, s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃):

20.6(q)×2, 20.7(q)×2,
 21.1(q)×2, 34.1(t),
 34.9(t), 41.2(t), 41.4(t),
 120.2(d), 121.5(d)×2,
 121.7(d)×2, 122.0(d),
 123.6(d), 125.5(d),
 128.4(d), 128.5(d),
 129.8(d)×2, 129.8(d)×2,
 130.8(s), 130.9(s),
 132.1(s), 133.2(s),
 135.1(s), 135.4(s),
 136.5(s)×2, 142.0(s),
 142.3(s), 142.4(s),
 143.0(s), 149.1(s),
 149.3(s), 167.7(s),
 168.0(s), 168.1(s),
 168.3(s), 168.8(s),
 169.5(s), 169.6(s)

(60:40:0.02), 流速:1 ml/分, 検出:紫外線
 (254 nm)により測定した。この結果から、阻
 害率を次式により算出し、その結果を第1表に示
 した。

$$\text{阻 害 率} = \frac{C - S}{C} \times 100 (\%)$$

C:式の化合物を含まない場合の5-HETEの
 のピーク面積(内部標準により補正)

S:式の化合物を添加した場合の5-HETE
 のピーク面積(内部標準により補正)

第1表

(5-リポキシゲナーゼに対する阻害率)

化 合 物 名	濃 度 (μM)	阻 害 率 (%)
具体例1で得た化合物	10	44.4
具体例2で得た化合物	1	60.9
具体例2で得た化合物	0.5	33.9

以上の結果より式の化合物の5-リポキシゲナ
 ーゼ阻害作用が確認された。

次に式の化合物が、優れた5-リポキシゲナー
 ゼ作用およびSchultz-dale反応抑制作用を有し、
 抗アレルギー剤として有用であることについて、実
 験例を挙げて説明する。

実験例1(5-リポキシゲナーゼ阻害作用)

RBL-1培養細胞を5×10⁶細胞/mlとなる
 ように、1 mM EDTAおよび10%エチレングリ
 コールを含む50 mMリン酸緩衝液(pH 7.4)に浮
 遊し、超音波処理後、10,000×Gで10分
 間、さらに105,000×Gで60分間遠心し
 た上清を5-リポキシゲナーゼ酵素標品とした。
 基質として10 μMアラキドン酸、上記のように調
 整して得た酵素標品および具体例で得た化合物の
 ジメチルスルフォキシド(DMSO)溶液を試験管にと
 り、37℃で10分間反応させた。内部標準とし
 て0.25 Mのブチル-3,5-ジニトロベンゾエー
 ト10 μlを添加し、ヘキサミン1.8 μlで抽出した。
 この中の5-HETEの量を高速液体クロマトグ
 ラフィー[カラム:TSK gel, ODS-80 M T
 (TOYO SODA), 移動相:アセトニトリル:水:酢酸

実験例2(Schultz-dale反応抑制試験)

体重200g前後の雄性ハートレイ系モルモッ
 トに抗原として、卵白アルブミン(以下OAとい
 う)1 μgおよびアジュバントとして百日咳ワクチ
 ン(固体量2×10¹⁰個/ml)1 μlを腹腔内投与し
 て能動的に感作した。その後1~2週間毎にOA
 1 μgの追加感作を行い、初回感作の1.5カ月後
 に動物を脱血致死して気管を摘出し実験に用いた。
 気管標本は幅1~2 mmのリングを6個連結して作
 製し、95%O₂-5%CO₂を運気した32℃ク
 イロード液を満たした20 mlのマグナス管に懸垂
 した。気管標本には0.5gの負荷をかけ、等張性
 収縮を測定した。10 μMカルバコールによる収縮
 が安定した後、抗原のOA 1 μM/mlを添加し、シュ
 ルツ-デル反応を惹起し、その阻害率(10 μMカ
 ルバコールによる収縮を100%として算出する。)
 を求め、結果を第2表に示した。

なお、具体例で得た化合物は0.5%エタノー
 ルに溶解し、抗原刺激の10分前に添加した。

第2表

(シュルツ-デール反応抑制試験)

	阻害率(%)	
	100AM	10AM
具体例1で得た化合物 5分後	28.8	17.0
40分後	50.7	32.1
具体例2で得た化合物 5分後	14.5	4.4
40分後	68.8	12.1

以上の結果より、式の化合物のシュルツ-デール反応抑制作用が確認された。

次に、式の化合物の投与量および製剤化について説明する。

式の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、

メチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

〔界面活性剤〕

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80。

〔滑沢剤〕

タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

〔流動性促進剤〕

軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、式の化合物は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、

通常成人で式の化合物の重量として50mg～5gを、1日数回に分けての服用が適当と思われる。

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示す如くである。

〔結合剤〕

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

〔崩壊剤〕

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシ

通常成人で式の化合物の重量として1日0.1mg～1gまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。さらに、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによりなんら制限されるも

のではない。

実施例 1

① コーンスターチ	44g
② 結晶セルロース	40g
③ カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④ 軽質無水ケイ酸	0.5g
⑤ ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑥ 具体例 1 で得た化合物	10g
計	100g

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、具体例 1 で得た化合物 20mg が含有されており、成人 1 日 10～25 錠を数回にわけて服用する。

実施例 2

① 結晶セルロース	84.5g
② ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③ カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④ 具体例 2 で得た化合物	10g
計	100g

上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、具体例 2 で得た化合物 20mg が含有されており、成人 1 日 10～25 錠を数回にわけて服用する。

実施例 3

① 結晶セルロース	49.5g
② 10%ヒドロキシプロピル セルロースエタノール溶液	35g
③ カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④ ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑤ 具体例 3 で得た化合物	10g
計	100g

上記の処方に従って①、②および⑤を均一に混合し、常法によりねっ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解砕した後、③および④を混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、具体例 3 で得た化合物 20mg が含有されており、成人 1 日 10～25 錠を数回にわけて服用する。

実施例 4

① コーンスターチ	34.5g
② ステアリン酸マグネシウム	50g
③ カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④ 軽質無水ケイ酸	0.5g
⑤ 具体例 4 で得た化合物	10g
計	100g

上記の処方に従って①～⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破砕機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤 1g には、具体例 4 で得た化合物 100mg が含有されており、成人 1 日 2～5g を数回にわけて服用する。

実施例 5

① 結晶セルロース	55g
② 10%ヒドロキシプロピル セルロースエタノール溶液	35g
③ 具体例 1 で得た化合物	10g
計	100g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、ねっ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤 1g には、具体例 1 で得た化合物 100mg が含有されており、成人 1 日 2～5g を数回にわけて服用する。

実施例 6

① コーンスターチ	89.5g
② 軽質無水ケイ酸	0.5g
③ 具体例 2 で得た化合物	10g
計	100g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200mg を 2 号カプセルに充填した。

このカプセル剤 1 カプセルには、具体例 2 で得

た化合物 20mg が含有されており、成人 1 日 10～25 カプセルを数回にわけて服用する。

実施例 7

① 大豆油	5g
② 注射用蒸留水	89.5g
③ 大豆リン脂質	2.5g
④ グリセリン	2g
⑤ 具体例 3 で得た化合物	1g
全量	100g

上記の処方に従って⑤を①および③に溶解し、これに②と④の溶液を加えて乳化し、注射剤を得た。

特許出願人 株式会社 ツムラ
代 表 者 津 村 昭



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADÉD TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.